

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit Graves adalah salah satu jenis gangguan pada sistem kekebalan tubuh yang menjadi penyebab umum hipertiroid, yaitu sekitar 60-80% dari seluruh kasus hipertiroid di dunia. Penyakit Graves melibatkan *thyroid-stimulating immunoglobulin* (TSI) yang berikatan dengan *thyroid-stimulating hormone receptor* (TSHR) pada kelenjar tiroid. Penyakit Graves merupakan kelainan autoimun terbanyak, yang mengenai 2 – 2,5% wanita dan 0,2 – 0,6% pria di seluruh dunia. Di Indonesia, prevalensi penyakit Graves mencapai 0,4%. Di Sumatera Barat sendiri dilaporkan sebanyak 697 kasus pada tahun 2011 dan 716 jumlah kasus pada tahun 2012.<sup>1,2</sup>

Penyakit Graves sebagian besar terjadi pada individu dalam usia reproduksi. Gambaran klinis utama pada penyakit Graves adalah keadaan hipertiroid. Pada penyakit Graves, hipertiroid akan diikuti adanya pembesaran kelenjar tiroid (struma), kelainan pada mata (oftalmopati), dan kulit (dermopati). Ketiga hal tersebut disebut dengan trias Graves.<sup>1,2</sup>

Hipertiroid pada penyakit Graves disebabkan oleh ikatan autoantibodi terhadap TSHR di kelenjar tiroid. Ketika TSHR distimulasi, hormon tiroid akan disekresikan dalam jumlah yang banyak, yang kemudian akan menyebabkan hipertiroid. Hingga saat ini, patogenesis penyakit Graves belum dipahami sepenuhnya. Efek kombinasi faktor lingkungan dan predisposisi

genetik akan mengganggu toleransi terhadap *self-antigen*, sehingga menimbulkan reaksi autoimun.<sup>3</sup>

Patofisiologi penyakit Graves belum sepenuhnya dipahami. Seperti halnya penyakit autoimun lainnya, proses autoimun pada penyakit Graves diawali oleh kegagalan toleransi terhadap autoantigen yang memicu serangkaian respons imun adaptif. Hasilnya adalah pembentukan autoantibodi yang berlebihan. Beberapa penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan ada beberapa perubahan respon imun adaptif pada penyakit Graves, yaitu respon dari sel T dan sel B limfosit.<sup>4</sup>

Sel T limfosit dapat dibagi berdasarkan perannya menjadi sel T *cytotoxic* (Tc) atau T *helper* (Th). Tc menginfiltrasi kelenjar tiroid dan dapat memediasi apoptosis dan destruksi dari *thyroid follicular cells* (TFC) melalui aktivasi dari membran reseptor CD95 (Fas-FasL). Di lain hal, Th bereaksi dengan sel lain, termasuk sel B dan *Antigen Presenting Cells* (APC) dan beraksi dengan mensintesis sitokin yang spesifik. Umumnya sel Tc mengeluarkan CD8+ pada membrannya, sedangkan sel Th mengekspresikan CD4 pada membrannya.<sup>4</sup>

Peranan CD4 penting dalam penyakit autoimun, termasuk pada penyakit Graves. Yuan *et al* (2017) menyatakan bahwa salah satu peran CD4 adalah untuk mempertahankan keseimbangan antara subset Th. Namun, kelainan kadar atau fungsi dari CD4 yang dihubungkan dengan penyakit Graves masih terus diteliti. CD4 kemudian akan berdiferensiasi menjadi salah satu dari subset sel Th melalui pengaruh interleukin tertentu.<sup>5</sup>

Sel Th berperan penting dalam regulasi sistem imun pada penyakit Graves. Regulasi sistem imun pada penyakit Graves melibatkan keseimbangan antara *T-helper 1* (Th1), *T-helper 2* (Th2), *T-helper 17* (Th17), dan *T-regulator* (Treg). Th1 dan Th2 akan mensekresikan sitokin yang berbeda yang memiliki peran signifikan dalam patogenesis penyakit, termasuk penyakit autoimun. Kedua tipe sel tersebut akan mempengaruhi respon imun melalui jalur yang berbeda. Sitokin yang disekresikan melalui jalur Th1, seperti interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan interleukin-2 (IL-2), berkontribusi terhadap imunitas seluler untuk melawan virus dan patogen intraseluler lainnya, mengeliminasi sel kanker, dan merangsang reaksi hipersensitivitas pada kulit. Sitokin yang disekresikan melalui jalur Th2, salah satunya adalah interleukin-4 (IL-4), berkontribusi terhadap imunitas humoral, mengatur produksi antibodi untuk melawan organisme di luar sel. Aktivitas yang berlebihan pada salah satu jalur akan mengganggu aktivitas jalur yang lain. Ketidakseimbangan Th1 dan Th2 pada penyakit Graves akan menyebabkan produksi autoimun yang berlebihan oleh sel B seperti *thyrothrin receptor antibody* (TRAb), *anti-thyroid peroxidase* (TPO) dan anti tiroglobulin.<sup>6</sup>

*T-helper 2* selalu mensekresikan IL-4. IL-4 menginduksi perubahan isotype IgG1, IgG3, IgG4 dan IgE. IL-4 menstimulasi jumlah isotype *Immunoglobulin G3-Secreting Cells* (IgG3-SCs) yang dihubungkan dengan derajat beratnya penyakit Graves dan kadar TRAb disamping dapat juga merubah IgG1 yang bisa menstimulasi produksi TRAb secara efektif.<sup>6</sup>

*Thyrotropin receptor antibody* adalah autoantibodi yang berikatan dengan TSHR pada kelenjar tiroid sehingga terjadi produksi hormon tiroid yang berlebihan. Dideteksinya TRAb memberikan beberapa makna klinis, seperti dikonfirmasi penyakit Graves. Selain itu, pemeriksaan kadar TRAb juga digunakan untuk memprediksi relaps dari terapi penyakit Graves.<sup>7</sup>

Selain dipengaruhi oleh sistem imun bawaan dan adaptif, penyakit Graves juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, seperti vitamin D. Terkait dengan respons imun yang terjadi pada penyakit Graves, vitamin D atau 25-*Hidroxyvitamin D* (25(OH)D) merupakan hormon yang memiliki efek non-klasik sebagai imunomodulator. Bentuk aktif dari vitamin D, calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>), mempengaruhi aksi dari limfosit T dengan menghambat proliferasi Th1 yang berujung pada penurunan dari aktivasi makrofag produksi IFN- $\gamma$  dan IL-2. Disamping itu, calcitriol meningkatkan jumlah sel Th2 dengan membantu sel dendritik/APC untuk memproduksi sitokin (IL-4, IL-5, IL-10) yang membantu diferensiasi sel T terhadap Th2.<sup>8</sup>

Studi oleh Yamashita *et al* (2001) menunjukkan bahwa kadar 25(OH)D lebih rendah pada pasien dengan penyakit Graves dibandingkan dengan pasien sehat. Lebih jauh lagi, kadar 25(OH)D pada pasien perempuan dengan penyakit Graves lebih rendah dibandingkan pasien laki-laki. Temuan ini diperkuat oleh studi Yasuda yang menunjukkan kadar 25(OH)D serum yang rendah secara signifikan pada pasien penyakit Graves yang tidak mengalami remisi dibandingkan dengan pasien dengan remisi, atau subjek normal. Kedua studi menunjukkan peran kadar vitamin D pada patogenesis penyakit Graves.<sup>9</sup>



Peran vitamin D dalam penyakit autoimun masih terus diteliti. Kemungkinan hubungannya dimulai dari temuan epidemiologi bahwa penyakit autoimun lebih sering ditemukan di daerah dengan paparan sinar matahari yang rendah. Populasi dengan penyakit autoimun cenderung memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah daripada populasi normal.<sup>1,2</sup>

Beberapa penelitian telah memperlihatkan hubungan vitamin D dengan IL-4 dan TRAb pada penyakit Graves. Dyah (2015) melaporkan terjadi peningkatan kadar vitamin D pada pasien yang diberikan paparan sinar matahari secara berkala dan terjadi peningkatan IL-4 pada pasien yang tidak diberikan paparan sinar matahari. Yalin *et al* (2018) melakukan penelitian pada 61 orang penderita penyakit Graves yang baru dikenal, ditemukan kadar vitamin D yang rendah dan berbanding terbalik dengan kadar TRAb dan volume tiroid.<sup>10,11</sup>

Shin *et al* (2014) melaporkan pada pasien dengan peningkatan kadar anti tiroid antibodi secara signifikan menunjukkan kadar 25(OH)D yang lebih rendah dibandingkan dengan subjek normal. Unal *et al* (2014) membandingkan antara pasien yang baru dikenal menderita penyakit tiroid autoimun dengan kontrol sehat, ditemukan rendahnya kadar 25(OH)D pada pasien Graves dibandingkan kontrol.<sup>12</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Korelasi Antara Kadar 25-Hidroxyvitamin D Serum dengan Interleukin-4 dan *Thyrotropin Receptor Antibody* pada Penyakit Graves”.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar 25(OH)D serum dengan IL-4 dan TRAb pada penyakit Graves?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar 25(OH)D serum dengan IL-4 dan TRAb pada penyakit Graves.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar 25(OH)D pada penyakit Graves.
2. Mengetahui kadar IL-4 pada penyakit Graves.
3. Mengetahui kadar TRAb pada penyakit Graves.
4. Mengetahui korelasi antara kadar 25(OH)D serum dengan IL-4 pada penyakit Graves.
5. Mengetahui korelasi antara kadar 25(OH)D dengan TRAb pada penyakit Graves.

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data untuk pengembangan ilmu pengetahuan mengenai korelasi antar kadar 25(OH)D serum dengan IL-4 dan TRAb pada penyakit Graves.
2. Penelitian ini dapat menjelaskan pentingnya pemeriksaan vitamin D pada penyakit Graves.